

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
  - TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
  - FADED TEXT
  - ILLEGIBLE TEXT
- 
- SKEWED/SLANTED IMAGES
  - COLORED PHOTOS
  - BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
  - GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problems Mailbox.**

(54) SKIN IRRITATION-RELAXING COMPOSITION AND PERCUTANEOUS EXTERNAL AGENT CONTAINING THE SAME

- (11) 5-255118 (A) (43) 5.10.1993 (19) JP  
 (21) Appl. No. 4-86292 (22) 9.3.1992  
 (71) HISAMITSU PHARMACEUT CO INC (72) KATSUYA MUKAI(1)  
 (51) Int. Cl<sup>3</sup>. A61K47/14, A61K9/00, A61K9/06, A61K9/70, A61K47/10

**PURPOSE:** To provide the new composition and the percutaneous external agent each having a skin irritation-reducing or relaxing action and a pharmacologically active substance absorption-accelerating action.

**CONSTITUTION:** The skin irritation-relaxing composition contains a trialkyl citrate, a polyhydric alcohol and water. The percutaneous external agent contains the trialkyl citrate, the polyhydric alcohol, water and a pharmacologically active substance. And, the percutaneous external agent contains the trialkyl citrate, the polyhydric alcohol, water, a percutaneous absorption-accelerating substance and the pharmacologically active substance.

(54) BITTERNESS-COVERING PREPARATION

- (11) 5-255120 (A) (43) 5.10.1993 (19) JP  
 (21) Appl. No. 4-53897 (22) 12.3.1992  
 (71) TAISHO PHARMACEUT CO LTD (72) IKUO KOYAMA(1)  
 (51) Int. Cl<sup>3</sup>. A61K47/32, A61K47/02

**PURPOSE:** To provide the bitterness-covering preparation capable of covering the bitterness of slightly water-soluble physiologically active substances, especially clarithromycin, even when the pH of the saliva is deviated to the acidic side, and capable of being safely produced.

**CONSTITUTION:** (B) An aqueous gel of a polyvinyl acetal diethylaminoacetate containing (A) a slightly water-soluble substance having bitterness, preferably clarithromycin, is compounded with (C) magnesium oxide and/or magnesium hydroxide to obtain the gastric juice-soluble oral preparation capable of covering the bitterness of the physiologically active ingredient A on the oral administration of the component A. When the component A is the clarithromycin, the components are compounded with each other in an A:B:C molar ratio of 1:1-10:0.1-20 (preferably 0.3-5). In the preparation, the component A is covered with the component B and the component C exists together with the component A and/or the component B.

(54) EXTERNAL GEL BASE AGENT

- (11) 5-255121 (A) (43) 5.10.1993 (19) JP  
 (21) Appl. No. 4-86294 (22) 9.3.1992  
 (71) HISAMITSU PHARMACEUT CO INC (72) AKIRA NAKAGAWA(2)  
 (51) Int. Cl<sup>3</sup>. A61K47/32, A61K7/00, A61K9/06, A61K47/36//A61K47/32, A61K47/36

**PURPOSE:** To provide the external gel base agent not containing a neutralizing agent causing problems with the agent stability, the skin-irritating property, the carcinogenic property, excellent in the gel viscosity, usage touch or thermal stability, and containing a carboxyvinyl polymer as a gelling agent.

**CONSTITUTION:** (A) 0.05-3wt.%, preferably 0.2-2wt.%, of a carboxyvinyl polymer is compounded with (B) 0.005-2wt.%, preferably 0.05-0.5wt.%, of a carboxymethylchitin as a gelling auxiliary; especially in the case of a chitin liquid 2-95wt.%, preferably 5-70wt.%, of the carboxymethylchitin to obtain the external gel base agent useful as a base material for cosmetics, quasimedicines, medicines. Because of being free from a neutralizing agent, the base agent can solve the above problems caused by the neutralizing agent. Since the component B is compounded, the base agent has a good moisture-retaining action, good extendibility, little tackiness, and excellent touch. Further, since the component B has an antibacterial activity, the compounding amount of an antiseptic agent can be reduced.

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平5-255118

(43)公開日 平成 5 年(1993)10月 5 日

(51)Int.Cl. <sup>5</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 47/14		N 7433-4C		
9/00		V 7329-4C		
9/06		E 7329-4C		
9/70	3 6 3	7038-4C		
47/10		E 7433-4C		

審査請求 未請求 請求項の数 6 (全 9 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願平4-86292

(22)出願日 平成 4 年(1992) 3 月 9 日

(71)出願人 000160522

久光製薬株式会社

佐賀県鳥栖市田代大官町408番地

(72)発明者 迎 勝也

茨城県つくば市観音台 1 丁目25番11号 久  
光製薬株式会社筑波研究所内

(72)発明者 東 善信

茨城県つくば市観音台 1 丁目25番11号 久  
光製薬株式会社筑波研究所内

(54)【発明の名称】 皮膚刺激緩和組成物およびこれを含有する経皮外用剤

(57)【要約】

【目的】 皮膚刺激性の低減、緩和作用並びに薬理活性物質の吸収促進作用を有する新規組成物および経皮外用剤に関する。

【構成】 クエン酸トリアルキル、多価アルコールおよび水を含有する皮膚刺激緩和組成物。またはクエン酸トリアルキル、多価アルコール、水および薬理活性物質を含有する経皮外用剤。またはクエン酸トリアルキル、多価アルコール、水、経皮吸収促進作用物質および薬理活性物質を含有する経皮外用剤。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 クエン酸トリアルキル、多価アルコールおよび水を含有することを特徴とする皮膚刺激緩和組成物。

【請求項2】 クエン酸トリアルキルの配合量が全体量100重量%に対し1~50%、多価アルコールの配合量が全体量100重量%に対し1~70%、水の配合量が全体量100重量%に対し1~90%である請求項1記載の皮膚刺激緩和組成物。

【請求項3】 クエン酸トリアルキル、多価アルコール、水及び薬理活性物質を含有することを特徴とする経皮外用剤。

【請求項4】 クエン酸トリアルキルの配合量が全体量100重量%に対し1~50%、多価アルコールの配合量が全体量100重量%に対し1~70%、水の配合量が全体量100重量%に対し1~90%、薬理活性物質の配合量が全体量100重量%に対し0.001~20%である請求項3記載の経皮外用剤。

【請求項5】 クエン酸トリアルキル、多価アルコール、水、経皮吸収促進作用物質および薬理活性物質を含有することを特徴とする経皮外用剤。

【請求項6】 クエン酸トリアルキルの配合量が全体量100重量%に対し1~50%、多価アルコールの配合量が全体量100重量%に対し1~70%、水の配合量が全体量100重量%に対し1~90%、経皮吸収促進作用物質の配合量が全体量100重量%に対し0.1~10%、薬理活性物質の配合量が全体量100重量%に対し0.001~20%である請求項5記載の経皮外用剤。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【産業上の利用分野】この発明は皮膚刺激緩和組成物とこれを含有する経皮外用剤に関するものである。さらに詳しくは皮膚刺激性の低減、緩和作用並びに薬理活性物質の吸収促進作用を有する新規組成物と経皮外用剤に関するものである。

## 【0002】

【従来の技術】従来より、医薬品の投与方法として、経口投与や注射による投与が広く実施されているが、胃腸障害、ショック等の副作用のあることが問題になっている。このため、近年では、医薬品による副作用の軽減のため、薬物の経皮投与が可能な外用製剤の研究がなされてきている。しかしながら、現状においては、外用製剤による投与の場合には、十分な経皮吸収性が得られないことが多い。

【0003】外用製剤による投与において薬物がその治療効果を最大限に発揮するためには、その薬剤が基材中から皮膚の内部に速やかに移行して患部に到達することが必要である。そのため、外用製剤において基材中に分散または溶解している薬物の経皮吸収性を高めるために

これまでも種々の工夫がなされてきている。例えば特開昭61-249934号公報に開示されているように2種類またはそれ以上の種類の溶媒を混合したり、特開昭62-238261号公報にあるアザシクロアルカン誘導体の様な経皮吸収促進剤を添加したりする方法が提案されている。しかしながら、その多くは強力な溶剤としての性格や経皮吸収促進剤自体の強い皮膚刺激性によって、一般の適用や使用法が制限されるなどの欠点がある。そこでこれらの問題点を解決すべく種々の試みとして、例えば特開昭58-4721号公報、特開昭60-56911号公報、特開昭60-23312号公報に見られるように特定の化学物質を皮膚刺激軽減のために添加する研究が盛んに実施され、例えば近年では、特開平1-299212号公報の非ステロイド系抗炎症剤を配合する方法、特開平1-299217号公報のアズレン誘導体を配合する方法、特開昭63-211241号公報のグリセリンを含有する組成物による手法、特開平2-96514号公報の代謝調節剤として2-フェニル-1-エタノール、3-フェニル-1-プロパノールを添加する方法等が提案されている。しかしながら、その実用性についてはいまだに問題が残されている。

【0004】一方、クエン酸トリアルキル、特にクエン酸トリエチルは、皮膚及び頭髮への使用感に優れ皮膚毒性も低いため、特開昭58-1804-17号公報、特開昭64-19012号公報、特開昭64-66107号公報に見られるように広く化粧品の基剤として用いられ、さらに香料の皮膚への透過を減少させることで香料の皮膚刺激を低減させることができることも知られている。(J. Soc. Cosmet. Chem. Japan, 1985)

【0005】しかしながら、医薬品への応用は限られており、特開平1-113055号公報、特開平1-113056号公報、特開平2-184622号公報、特開平2-237917号公報に見られるように可塑剤あるいは軟化剤としての添加や米国特許第4515810号明細書に見られるようにプロスタグランジンの安定溶剤として利用されているに過ぎない。わずかに米国特許第4666926号明細書、特開昭63-126832号公報および米国特許第4814173号明細書に経皮吸収促進剤と組成物として用いられることが開示されているが、米国特許第4666926号明細書では薬物が限定されており、また、いずれの場合もその皮膚刺激性については一切説明していない。

## 【0006】

【発明が解決しようとする課題】ところで、外用剤についての様々な工夫や提案がなされ、経皮外用剤が今日広く繁用されている製剤のひとつであって重篤な副作用に関してはほとんど知られていないにもかかわらず、その半面皮膚に対する刺激等の副作用発現はむしろ増加の一端をたどっており、なんら解決されていないのが現状で

10

20

30

40

50

ある。この発明は、以上の通りの事情に鑑みてなされたものであり、従来の外用剤、それらの処方上の欠点を解消し、特定の基材処方でもって刺激性の低減および緩和、さらには吸収促進効果をも実現することのできる新しい組成物とこれを用いた外用剤を提供することを目的としている。

#### 【0007】

【課題を解決するための手段】この発明は上記の問題点を解決するものとして、クエン酸トリアルキルと水と多価アルコールを配合することにより薬効成分の高い経皮吸収性と非常に低い皮膚刺激性を実現することの特徴とする皮膚外用剤に有用な組成物を提供するものである。すなわち、この発明の発明者らは、上記した通りの問題点を解決すべく種々の組成物を鋭意検討した結果、クエン酸トリアルキルと水と多価アルコールをある特定の割合で配合することにより上記欠点を克服し得ることを見出し、本発明を完成した。

【0008】以下具体的に本発明を説明する。本発明に用いられるクエン酸トリアルキルは、そのアルキル基がブチル、イソプロピル、エチル、メチルであればいずれを問わないが、常温で液体であり皮膚への使用感が良いクエン酸トリエチルが好ましい。クエン酸トリアルキルは組成物全重量100重量%に対し1～50%、好ましくは5～30%配合される。さらに好ましい配合割合は組み合わせられる多価アルコールの種類により異なったものとなる。

【0009】本発明に用いられる多価アルコールとしては、たとえばエチレングリコール（1、2-エタンジオール）、プロピレングリコール（1、2-プロパンジオール）、1、3-プロパンジオール、1、2-ブタンジオール、1、3-ブタンジオール、1、4-ブタンジオール、2、3-ブタンジオール、1、5-ペンタンジオールなどの炭素数2～5程度の低級アルカンジオールやグリセリンなどの炭素数3～6の低級アルカントリオールがあげられる。なかでもプロピレングリコールおよび1、3-ブタンジオールが好ましい。これらの多価アルコールは組成物全重量100重量%に対し1～70%、好ましくは20～50%配合される。さらに好ましい配合割合はアルコールの種類によって各々異なる。

【0010】本発明に用いられる水は、精製水、食塩水およびpHの調節等に用いられる緩衝液のうちいずれであっても良い。これらの水は組成物全重量100重量%に対し1～90%、好ましくは30～70%配合される。さらに好ましい配合割合は組み合わせられる多価アルコールの種類によって各々異なる。

【0011】本発明に用いられる吸収促進作用物質はジメチルスルホキシドおよびその誘導体、脂肪族カルボン酸、脂肪族アルコール、脂肪族カルボン酸のアルコールエステル又はエーテル、アザシクロアルカン誘導体およびAzone類似構造物、ピロリドン誘導体、テルペン

系化合物、芳香族系有機酸、芳香族アルコールおよびそれらのエステル類であればいずれをとはいない。脂肪族カルボン酸、脂肪族アルコール、脂肪族カルボン酸のアルコールエステル又はエーテル、芳香族系有機酸、芳香族アルコールおよびそれらのエステルは飽和、不飽和のいずれでも良く、又、環状、直鎖状、分枝状のいずれでも良い。テルペン系化合物はモノテルペン、セスキテルペン系化合物が好ましい。具体的には1-〔2-（デシルチオ）エチル〕アザシクロペンタン-2-オン、1-n-ドデシルアザシクロヘプタン-2-オン、カプリル酸、カプリン酸、カブロン酸、セバシン酸ジエチル、オレイン酸、オレイン酸オレイル、リノール酸、ミリスチン酸、テルピネオール、ボルネオロール、d-リモネン、ブチルヒドロキシアニソール、クロルクレゾール、パルミチン酸セチル、ケイ皮酸メチル、グラニオール、チモール、オイゲノール、サリチル酸、セスキオレイン酸ソルビタン、ラウリル酸メチル、モノステアリン酸ポリエチレングリコール、オレイルアルコール、ミリスチルアルコール、1-メントール、d1-カンフル、イソオイゲノール、イソボルネオロール、ネロール、シトロネロール、リナロール、ロジノール、サフロール、イソサフロール、ピネン、カンフェノン、メントン、サイメン、N-（2-ヒドロキシエチル）ピロリドン、ユーカリプトル、N、N-ジエチル-m-トリアミド、N-アルキルモルホリン、グリセロールモノオレエート、1-ノネン、p-メンタン、α-テルピネン、n-ブチルシクロヘキサン、t-ブチルシクロヘキサン、ジペンテン、ピナン、エチルシクロヘキサン、ピフェニール、n-ブチルベンゼン、ミルセン、メチルシクロペンタジエンダイマー、シス-1、3-ジメチルシクロヘキサン、ジシクロヘキシル、ジメチルナフタレン、p-シメン、ジシクロペンタジエン、1、5-シクロオクタジエン、シクロオクタン、イソオクタン、1-フェニル-1-シクロヘキサン、1-ドデゼン、ジメチルスルホキシドなどが挙げられるが、1-〔2-（デシルチオ）エチル〕アザシクロペンタン-2-オン、1-n-ドデシルアザシクロヘプタン-2-オン、カプリル酸、カプリン酸、カブロン酸、セバシン酸ジエチル、オレイン酸、リノール酸、テルピネオール、ボルネオロール、d-リモネン、ブチルヒドロキシアニソール、クロルクレゾール、パルミチン酸セチル、ケイ皮酸メチル、グラニオール、チモール、オイゲノール、サリチル酸、セスキオレイン酸ソルビタン、ラウリル酸メチル、モノステアリン酸ポリエチレングリコール、オレイルアルコール、ミリスチルアルコール、1-メントール、カンフルなどが好ましい。吸収促進作用物質は組成物全重量100重量%に対し0.1～10%、好ましくは1～5%配合される。

【0012】本発明外用組成物に含有される薬理活性物質は、経皮吸収される薬物であれば特に限定はないが、全身麻酔剤、催眠・鎮静剤、抗しゃっかん剤、解熱鎮痛

10

20

30

40

50

消炎剤、興奮剤、覚醒剤、精神神経用剤、局所麻酔剤、骨格筋弛緩剤、自立神経用剤、鎮けい剤、抗パーキンソン剤、眼科用剤、耳鼻科用剤、抗ヒスタミン剤、強心剤、血圧降下剤、血管収縮剤、冠血管拡張剤、末梢血管拡張剤、循環器官用剤、呼吸促進剤、鎮咳去たん剤、消化性かいよう治療剤、利胆剤、整腸剤、甲状腺・抗甲状腺ホルモン剤、麻薬、蛋白同化ステロイド剤、副腎皮質ホルモン剤、男性ホルモン剤、卵胞黄体ホルモン剤、泌尿生殖器およびこう門用剤、鎮痛・鎮痒・収斂・消炎剤、寄生性皮膚疾患用剤、皮膚軟化剤、腐蝕剤、ビタミン剤、血液凝固阻止剤、習慣性中毒用剤、痛風治療剤、酵素製剤、糖尿病薬等が用いられ、なかでも催眠・鎮静剤、解熱消炎鎮痛剤、精神神経用剤、局所麻酔剤、骨格筋弛緩剤、自立神経用剤、鎮けい剤、抗パーキンソン剤、抗ヒスタミン剤、強心剤、血圧降下剤、血管収縮剤、冠血管拡張剤、末梢血管拡張剤、利胆剤、抗甲状腺ホルモン剤、麻薬、副腎皮質ホルモン剤、卵胞黄体ホルモン剤、寄生性皮膚疾患用剤、痛風治療剤、糖尿病薬等が好ましい。さらにこれらの薬物が水溶性であることが好ましく、しかもその薬物が酸性である場合は組成物のpHを7~8、その薬物が塩基性の場合には組成物のpHを4~5に調製することが好ましい。これらの薬物は、単独あるいは2種以上の混合系で使用しても良く、必要に応じて紫外線吸収剤、抗酸化剤、防腐剤を加えても良い。紫外線吸収剤としては、公知のP-アミノ安息香酸誘導体、アントラニル酸誘導体、サリチル酸誘導体、クマリン誘導体、アミノ酸系化合物、ベンゾトリアゾール誘導体、テトラゾール誘導体、イミダゾリン誘導体、ピリミジン誘導体、ジオキサン誘導体、フラン誘導体、ピロン誘導体、カンファー誘導体、核酸誘導体、アラントイン誘導体、ニコチン酸誘導体、シコニンあるいはビタミンB<sub>6</sub>誘導体等が挙げられるが、特にベンゾフェノン誘導体、例えば2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン誘導体が用いられる。抗酸化剤としては、例えばアスコルビン酸、ステアリン酸エステル、アスコルビン酸ナトリウム、トコフェロール(α-トコフェロール、β-トコフェロール、γ-トコフェロール、δ-トコフェロール等のd体、l体、dl体)およびこれらのエステル誘導体、ノルジヒドログアセレン酸、ジブチルヒドロキシルトルエン、ブチルヒドロキシアニソール、tert-ブチルヒドロキノン没食子酸エステル(エチル、プロピル、イソアミル等のエステル)、1-\*

## 薬理活性物質

クエン酸トリアルキル類

水

多価アルコール類

ゲル化剤

吸収促進剤

以上を秤量し、先ず水をゲル化剤に入れて膨潤させ、一方薬理活性物質を溶解剤適量に溶解若しくは懸濁し、更

\* オキソ-3-メチル-4-イソプロピルベンゼン等及びその他の抗酸化剤が挙げられる。防腐剤としては、安息香酸、安息香酸ナトリウム、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピル、パラオキシ安息香酸ブチル等が用いられる。

【0013】紫外線吸収剤は組成物全体量100重量%に対し、0.01~5%、好ましくは0.1~1%配合される。抗酸化剤も組成物全体量100重量%に対し、0.01~5%、好ましくは0.1~1%配合され、防腐剤は、組成物全体量100重量%に対し0.01~5%、好ましくは0.05~1%配合される。

【0014】以上詳述したごとく、この発明は経皮吸収性の薬理活性物質を有効成分として含有することができ、これにクエン酸トリアルキルと水と多価アルコールをある特定の割合いで配合することを特徴とし、薬効物質の高い皮膚透過性と非常に低い皮膚刺激性を両立するものである。さらに必要に応じて吸収促進作用物質、紫外線吸収剤、抗酸化剤、防腐剤をも配合することがある。剤型としては、例えばゲル剤、ゲル・クリーム剤、リザーバー型貼付剤、貼付剤等が考えられる。ここで前述の外用製剤の各々について本願発明の処方例を示す。

【0015】まず始めにゲル基剤について述べる。ゲル基剤は本願発明の特徴であるクエン酸トリメチル、クエン酸トリエチル、クエン酸トリイソプロピル、クエン酸トリブチルのいずれかと公知のゲル基剤である多価アルコール、水、ゲル化剤(例えばカルボキシビニル重合体、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルアルコール等)、及び中和剤(例えばトリエタノールアミン、ジイソプロパノールアミン、水酸化ナトリウム等)、界面活性剤(例えばセスキオレイン酸ソルビタン、トリオレイン酸ソルビタン、モノオレイン酸ソルビタン、モノステアリン酸ソルビタン、モノラウリン酸ソルビタン、モノステアリン酸ポリエチレングリコール、ポリオキシエチレンセチルエーテル、ポリオキシエチレンラウリルエーテル等)、吸収促進剤(例えばアザシクロアルカン誘導体)から選択された基剤を適宜配合し、必要に応じ抗酸化剤、紫外線吸収剤、防腐剤を配合し、薬理活性物質を配合することで本願発明のゲル剤を得ることができる。

【0016】次にゲル剤の製造例を1つ述べ参考に供する。

## 適量

30重量%以下

55重量%以下

40重量%以下

5重量%以下

5重量%以下

にこれを多価アルコール類(例えば1,3-ブチレングリコール、プロピレングリコール)とクエン酸トリアル

キルの混合物に溶解させ、水をゲル化剤で膨潤させたものに加えて中和剤を添加しpHが4～8になるよう調整し、本願発明のゲル剤を得る。尚、この製造例は1例にしかすぎず公知又は類似の方法及び処方により製造しうることは言う迄もない。又各配合量も特に限定されるものではない。

【0017】次にゲル・クリーム剤について述べる。クリーム基剤は本願発明の特徴であるクエン酸トリメチル、クエン酸トリエチル、クエン酸トリスプロピル、クエン酸トリブチルのいずれかと公知のクリーム基剤、例えば白色ワセリン、流動パラフィン、高級脂肪酸エステル類（例えばミリスチン酸エステル、パルミチン酸エステル、セバシン酸エチル、ラウリン酸ヘキシル、イソオクタン酸セチル等）、多価アルコール（例えば1、3-ブタングリコール、プロピレングリコール等）、乳\*

薬理活性物質

クエン酸トリアルキル類

高級脂肪酸エステル

防腐剤

乳化剤

高級アルコール

水

多価アルコール

吸収促進剤

ゲル化剤

以上を秤量し、先ず高級脂肪酸エステル、クエン酸トリアルキル、高級アルコール、乳化剤および吸収促進剤を混合し、50℃～100℃に加熱融解した後、予め加熱した水に防腐剤、多価アルコールおよび薬理活性物質を溶解若しくは懸濁したものを加え、その後50℃に冷却しゲル化剤を添加し充分分散させた後、中和剤を加えpH4～8に調製して本願発明のゲル・クリーム剤を得ることができる。尚この製造例は1例にしかすぎず公知又は類似の方法及び処方により製造しうることは言う迄もない。又各配合量もこれに限定されるものではない。

【0019】次にリザーバー型貼付剤について述べる。このリザーバー型貼付剤に用いられるリザーバー部の組成は、薬理活性物質と前記ゲル剤、ゲル・クリーム剤等の組成を用いることができる。又、ここで用いられる制御膜である多孔膜あるいは高分子膜は、例えば、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリメタアクリル酸エステル、ポリウレタン、ポリエステル、ポリビニルアルコール-エチレン共重合体、ポリビニルアルコール、ポリ塩化ビニル、ポリアミド、エチレン-酢酸ビニル共重合体、エチレン性共重合体ガム、エチレン-メタアクリル酸あるいはエチレン-アクリル酸共重合体が用いられる。支持体は例えばポリプロピレン、ポリエステル、ポリ塩化ビニリデン、ポリアクリル、ポリウレタン、エチレン-酢酸ビニル共重合体、布、不織布などが用いられるが、支持体リザーバー部、多孔膜あるいは高分子膜を

\* 化剤（例えばポリオキシエチレンアルキルエーテル類、脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル等）、吸収促進剤（例えばアザシクロアルカン誘導体）、ゲル化剤（例えばカルボキシビニル重合体、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース等）、及び中和剤（例えばトリエタノールアミン、ジイソプロパノールアミン、水酸化ナトリウム等）から選択された基剤を選択し、適宜配合し、必要に応じ抗酸化剤、紫外線吸収剤、防腐剤を配合し薬理活性物質を配合することで本願発明のゲル・クリーム剤を得ることができる。

【0018】次にゲル・クリーム剤の製造例を1つ述べ参考にする。

適量

20重量%以下

25重量%以下

0.5重量%以下

5重量%以下

15重量%以下

50重量%以下

20重量%以下

5重量%以下

5重量%以下

介して皮膚に接触する面に粘着層がある場合となにもない場合があるが、粘着層を設ける場合には粘着層の組成は薬理活性物質を含んだ貼付剤組成によって構成される。但し粘着層のない場合は、放出面である多孔膜あるいは高分子膜の外側に薬理活性物質を含まない貼付剤の基剤による粘着層を設けて本発明の製剤を得ることができる。尚、これらの製造方法は従来公知の方法で充分である。

【0020】最後に貼付剤について述べる。本願発明の貼付剤は本願発明の特徴であるクエン酸トリメチル、クエン酸トリエチル、クエン酸トリスプロピル、クエン酸トリブチルのいずれか30重量%以下と多価アルコール（例えば1、3-ブタンジオール、プロピレングリコール）10～80重量%、水5～40重量%、イオン性不飽和単量体1～40重量%、メタアクリレート2～30重量%、架橋成分0.05～1%に吸収促進剤（例えばアザシクロアルカン誘導体等）および薬理活性物質を加え、更に必要により紫外線吸収剤を0.01～5重量%、必要に応じ抗酸化剤0.01～5重量%、防腐剤0.01～5重量%を配合し、重合開始剤の存在下において重合架橋して本願発明の貼付剤を得ることができる。尚、上記処方例及び製造例は単なる1例であり、当然類似の処方で本願発明の貼付剤を得ることができる。

【0021】

【実施例】以下に前述した本願発明の効果をさらに詳細

に説明するために実施例を示すが、本発明はこれにより限定されるものではない。

#### 実施例1

下記の組成1および2の溶液においてヘアレスマウスの摘出皮膚を用い、In Vitroでの薬効成分の皮膚透過性を下記表1の薬物を用いて測定し、あわせてその薬物溶液の皮膚刺激性試験をDraiz法に準じて行なった。薬物の皮膚透過性は8時間目までの最大Flux（最大薬物透過速度 $\mu\text{g}/\text{cm}/\text{h}$ ）で、皮膚刺激性はPII（皮膚刺激指数）で比較した。

組成1 水/1、3-BG/クエン酸トリエチル=50/40/10 (V/V) : 1-n-ドデシルアザシクロ\*

\* ヘプタン-2-オン=95:5 (W/W)

組成2 水/1、3-BG=60/40 (V/V) : 1-n-ドデシルアザシクロヘプタン-2-オン=95:5 (W/W)

結果は表1に示した通りで、組成1および2において薬物の皮膚透過性に関しては大きな変化を認めないが、組成1において吸収促進剤（この場合はアザシクロアルカン誘導体）によるとと思われる皮膚刺激性が著しく低下していることが明らかである。

10 【0022】

【表1】

薬物名	組 成	8時間目までの最大Flux	PII
ニフェジピン	1	3.0	0.45
	2	4.5	1.33
シチコリン	1	67.6	0.25
	2	75.5	1.00
イブジラスト	1	17.8	0.30
	2	23.0	1.34
硝酸イソソルビド	1	75.0	0.42
	2	85.0	1.45

n=6の平均値

#### 【0023】実施例2

表2の組成の溶液においてヘアレスマウスの摘出皮膚を用い、In vitroでの薬効成分の皮膚透過性を塩酸モルヒネ懸濁液を用いて測定し、あわせて溶液の皮膚刺激性をDraiz法に準じて試験した。結果は表2に示した通りである。薬物の皮膚透過性の比較は8時間目まで行なった皮膚透過試験より求めた最大Flux（最大薬物透過速度）で行なった。クエン酸トリアルキル（この場合はクエン酸トリエチル）と吸収促進剤の併用※

※により従来と同等かもしくは高い薬物の皮膚透過性と従来より遥かに低い皮膚刺激性を両立している。幾つかの例においては透過率の低下が認められるがこれはクエン酸トリエチルの配合量がこの実施例では一定であるためである。しかし、この場合においてさえ透過率の低下よりも遥かに大きな皮膚刺激性の低減が認められる。

【0024】

【表2】各種組成における薬物の皮膚透過性と皮膚刺激性



5% (W/W) 添加 吸収促進作用物質	組成物	8時間目までの最大Flux ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ )	P I I
アザシクロアルカン 誘導体	水/1、3-BG=6/4 (V/V)	3.625	2.81
	水/1、3-BG/TC=5/4/1 (V/V)	648	1.06
オレイン酸	水/1、3-BG=6/4 (V/V)	69	1.05
	水/1、3-BG/TC=5/4/1 (V/V)	59	0.82
D-リモネン	水/1、3-BG=6/4 (V/V)	59	1.75
	水/1、3-BG/TC=5/4/1 (V/V)	73	1.06
$\alpha$ -テルピネオール	水/1、3-BG=6/4 (V/V)	474	1.65
	水/1、3-BG/TC=5/4/1 (V/V)	267	0.65
1-メントール	水/1、3-BG=6/4 (V/V)	379	0.81
	水/1、3-BG/TC=5/4/1 (V/V)	556	0.25

## 【0025】実施例3～6（比較例3～6）

下記実施例3～6および比較例3～6について下記の通り実験を行なった。体重約3kgの日本白色家兔の背部を剃毛し、実施例3および比較例3の試料（モルヒネ塩酸塩含量30mg）を背部皮膚に塗布し、濾紙にて塗布面を\*

\* 覆いテープにて濾紙を固定した。塗布後0, 1, 2, 3, 6時間後に採血を行ないモルヒネ含量を測定した。実施例3～6および比較例3～6の皮膚刺激性はDraiz法に準じて評価した。

## 【0026】

## 実施例3 ゲル剤

モルヒネ塩酸塩	5
アザシクロアルカン誘導体	3
カルボキシビニルポリマー	1
プロピレングリコール	30
クエン酸トリエチル	20
精製水	39.4
2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン	0.5
ジイソプロパノールアミン	1.1
	100 (重量%)

カルボキシビニルポリマー1部を精製水23部に膨潤させ、これにプロピレングリコール30部、クエン酸トリエチル20部、モルヒネ塩酸塩5部、および2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン0.5部を混合した溶液を加え攪はんした。次にアザシクロアルカン誘導体3部とジイソプロパノールアミン1.1部を精製水1※

※ 6.4部に溶解したものを加え、全体が均一になるまで充分に攪はんしてゲル剤を得た。

## 【0027】比較例3 ゲル剤

実施例3においてクエン酸トリエチルをプロピレングリコールに置き換えた他は同様とした。

## 【0028】

## 実施例4 ゲル・クリーム剤

シルバーサルファダイアジン	5
テルピネオール	3
白色ワセリン	5
セタノール	4
流動パラフィン	3
クエン酸トリエチル	15
パラオキシ安息香酸メチル	0.2
	50

13

カルボキシビニルポリマー  
ジイソプロパノールアミン  
パラオキシエチレンパラオキシプロピレンセチルエーテル  
1、3-ブチレングリコール  
精製水

14

2  
1  
2  
20  
39.8  
100 (重量%)

白色ワセリン、セタノール、流動パラフィン、クエン酸トリエチル、テルピネオール、パラオキシエチレンパラオキシプロピレンセチルエーテル、を混合、加熱溶解した後、予め加熱した精製水にパラオキシ安息香酸メチルと1、3-ブチレングリコールとシルバーサルファダイアジンを溶解、分散させたものに加え、その後冷却して50℃にし、カルボキシビニルポリマーを添加し充分分散させた後、ジイソプロパノールアミンを加えpHを4～8に調整してゲル・クリームを得た。

#### 【0029】比較例4 ゲル・クリーム

実施例4においてクエン酸トリエチルを精製水に置き換えた他は同様とした。

#### 【0030】実施例5 リザーバー型貼付剤

1) 支持体 ポリエステル系フィルム  
2) 薬物貯蔵層 実施例3の組成物  
3) 微多孔膜 シュラガード  
4) 粘着層 アクリル系粘着剤(支持体周辺部)

1～4で構成され、下図に示すように剥離紙を微多孔粘着層面にあてがい積層層を作成した。

#### 【0031】比較例5 リザーバー型貼付剤

実施例5の薬物貯蔵層中を比較例3の組成物で置き換えた他は同様とした。

#### 【0032】実施例6 貼付剤

1-ヒドロキシシクロヘキシルフェニルケトン15部を2-ヒドロキシエチルメタクリレート2400部に溶解し、さらにテトラエチレングリコールジメタクリレート35部を添加し溶解させた。別に5%食塩水1900部、スルホプロピルメタクリレートカリウム塩600部を加温溶解し、さらにグリセリン2000部、1、3-ブチレングリコール2000部、クエン酸トリエチル1100部、ケトプロフェン110部、D-リモネン300部を添加して均一な溶液を得た。さらに前記両液を混合脱泡し、均一な溶液を得た。この液を液のまわりへの流出を防止するために枠を設けた厚さ50μmの水平に保たれたPETフィルム上に、厚さが300μmになるように流し込んだ。このものを窒素雰囲気中に保ちながら、30Wのケミカルランプの15cm下におき、紫外線を5分間照射した後、硬化した表面を離型処理したPETフィルムで覆って貼付剤とした。

#### 【0033】比較例6 貼付剤

実施例6においてクエン酸トリエチルを1、3-ブチレングリコールに置き換えた他は同様とした。結果は表3および表4に示した通りである。モルヒネ塩酸塩の血中\*50

\*への移行は実施例と比較例において有意な差は認められないが、実施例において皮膚に対する刺激が有意に軽減している。

10 【0034】

【表3】

採血時間	血中モルヒネ濃度 (ng/ml)	
	実施例3	比較例3
0時間後	ND	ND
1時間後	86.5	94.8
2時間後	278.3	300.5
3時間後	293.4	306.6
6時間後	290.2	293.6

\*ND: 測定限界以下

数値はn=3の平均値

【0035】

30 【表4】

	P I I
実施例 3	0. 6 3
比較例 3	1. 3 5
実施例 4	0. 6 0
比較例 4	1. 2 0
実施例 5	0. 5 5
比較例 5	1. 1 5
実施例 6	0. 8 5
比較例 6	1. 7 5

\* n = 5 平均値

【 0 0 3 6 】

\*

フロントページの続き

(51) Int. Cl. <sup>5</sup>  
A 6 1 K 47/14

識別記号 庁内整理番号  
E 7433-4C

F I

技術表示箇所

\* 【発明の効果】 この発明のクエン酸トリアルキル、水、多価アルコールよりなる組成物、また、これらの組成物に薬理活性物質あるいは薬理活性物質と吸収促進作用物質を配合した外用組成物は良好な経皮吸収作用を有するとともに、従来よりの問題点であった皮膚刺激性を著しく低下並びに緩和させる。そのため、非常に安全性が高く、かつ薬効を十分に発揮する各種製剤からなる経皮外用製剤とすることができ、医薬産業上特に有用なものとなる。